

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo Mylan 2 mg compresse a rilascio prolungato
Ropinirolo Mylan 4 mg compresse a rilascio prolungato
Ropinirolo Mylan 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di ropinirolo (come cloridrato).
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di ropinirolo (come cloridrato).
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 8 mg di ropinirolo (come cloridrato).

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa da 2 mg a rilascio prolungato contiene 64,97 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa da 4 mg a rilascio prolungato contiene 59,12 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa da 8 mg a rilascio prolungato contiene 55,88 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Ropinirolo Mylan 2 mg compresse a rilascio prolungato:
compresse ovali di colore rosa screziato, 16,0 x 8,20 mm, con inciso 2x su di un lato.

Ropinirolo Mylan 4 mg compresse a rilascio prolungato:
compresse ovali di colore marrone screziato, 16,0 x 8,20 mm, con inciso 4x su di un lato.

Ropinirolo Mylan 8 mg compresse a rilascio prolungato:
compresse ovali di colore rosa scuro screziato, 16,0 x 8,20 mm, con inciso 8x su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Parkinson nelle situazioni cliniche seguenti:

- In monoterapia come trattamento iniziale, allo scopo di posticipare l'inizio della terapia con la levodopa.
- In associazione al trattamento con la levodopa, durante il corso della malattia, quando l'effetto della levodopa diminuisce o diviene instabile e si verificano fluttuazioni nell'effetto terapeutico (fluttuazioni di tipo "deterioramento di fine dose" o "fenomeni on-off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Si raccomanda la titolazione della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità. Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato deve essere assunto una volta al giorno, ogni giorno alla stessa ora.

Titolazione iniziale

La dose iniziale di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è di 2 mg una volta al giorno per la prima settimana; questa dose deve essere aumentata a 4 mg una volta al giorno dalla seconda settimana di trattamento. Una risposta terapeutica può essere osservata alla dose di 4 mg di ropinirolo compresse a rilascio prolungato una volta al giorno.

I pazienti che iniziano il trattamento con una dose di 2 mg al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato e che presentano effetti collaterali che non possono tollerare, possono trarre beneficio dal passaggio al trattamento con il ropinirolo compresse a rilascio immediato ad una dose giornaliera più bassa, suddivisa in tre dosi uguali.

Regime terapeutico

I pazienti devono essere mantenuti alla dose più bassa di ropinirolo compresse a rilascio prolungato con la quale si raggiunge il controllo dei sintomi.

Se non viene raggiunto o mantenuto un sufficiente controllo dei sintomi alla dose di 4 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la dose giornaliera può essere aumentata di 2 mg ad intervalli di una o più settimane, fino ad una dose di 8 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato.

Se non viene ancora raggiunto o mantenuto un sufficiente controllo dei sintomi alla dose di 8 mg di ropinirolo compresse a rilascio prolungato una volta al giorno, la dose giornaliera può essere aumentata di 2-4 mg ad intervalli di due o più settimane. La dose massima giornaliera di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è di 24 mg.

Si raccomanda di prescrivere ai pazienti il numero minimo di compresse a rilascio prolungato di ropinirolo necessario per raggiungere la dose richiesta, utilizzando i dosaggi disponibili delle compresse a rilascio prolungato più alti.

Se il trattamento viene interrotto per uno o più giorni, si deve prendere in considerazione un nuovo inizio del trattamento con la titolazione della dose (vedere sopra).

Se Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato viene somministrato come terapia aggiuntiva alla levodopa, è possibile ridurre gradualmente la dose di levodopa in base alla risposta clinica. Negli studi clinici la dose di levodopa è stata ridotta gradualmente di circa il 30%, nei pazienti trattati in concomitanza con Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato.

Nei pazienti con morbo di Parkinson in fase avanzata, che ricevono ropinirolo compresse a rilascio prolungato in associazione con levodopa, può presentarsi discinesia durante la titolazione iniziale di ropinirolo compresse a rilascio prolungato. Negli studi clinici si è osservato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.8).

Quando si passa da un trattamento con un altro agonista della dopamina al ropinirolo, prima di iniziare la terapia col ropinirolo, deve essere seguito lo schema per la sospensione del trattamento previsto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Come per gli altri agonisti della dopamina, è necessario sospendere il trattamento col ropinirolo gradualmente, riducendo il numero di somministrazioni giornaliere nell'arco di una settimana (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio da ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato.

I pazienti possono passare direttamente da ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato. La dose di Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato si deve basare sulla dose giornaliera totale di ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) che il paziente stava assumendo.

La tabella seguente mostra la dose raccomandata di Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato per i pazienti che avevano effettuato un trattamento con ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato):

Passaggio da ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato

Ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) Dose giornaliera totale (mg)	Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato Dose giornaliera totale (mg)
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 – 9	8
12	12
15 – 18	16
21	20
24	24

Dopo il passaggio a Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata in base alla risposta terapeutica (vedere sopra "Titolazione iniziale" e "Regime terapeutico").

Popolazione pediatrica

L'uso di Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato non è raccomandato nei

bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati di efficacia e di sicurezza.

Pazienti anziani

Nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni la *clearance* di ropinirolo si riduce di circa il 15%. Sebbene non sia richiesto un aggiustamento dello schema posologico, la dose di ropinirolo deve essere titolata individualmente, con un attento monitoraggio della tollerabilità, fino al raggiungimento della risposta clinica ottimale. Nei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni, può essere preso in considerazione un graduale aggiustamento della dose durante il periodo iniziale del trattamento

Pazienti con danno renale

Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato (*clearance* della creatinina tra 30 e 50 ml/min) non sono state osservate modificazioni della *clearance* del ropinirolo; questo indica che non è necessario alcun aggiustamento posologico in questa popolazione di pazienti.

Uno studio sull'uso di ropinirolo nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (pazienti in emodialisi) ha mostrato che in questi pazienti è richiesto il seguente aggiustamento dello schema posologico: la dose iniziale raccomandata di ropinirolo è di 2 mg una volta al giorno. Ulteriori aumenti della dose devono essere basati sulla tollerabilità e sulla efficacia. Nei pazienti sottoposti regolarmente a emodialisi la dose massima raccomandata di ropinirolo è di 18 mg al giorno. Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di ropinirolo nei pazienti con danno renale grave (*clearance* della creatinina inferiore a 30 ml/min) senza regolare emodialisi non è stato studiato.

Metodo di somministrazione

Uso orale. Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato deve essere deglutito intero e non deve essere masticato, frantumato o diviso.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Danno renale grave (*clearance* della creatinina <30 ml/min).
- Compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sonnolenza ed episodi di attacchi di sonno improvvisi

Il ropinirolo è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Parkinson. Sono stati riportati, non comunemente, casi di attacchi di sonno improvvisi durante le attività quotidiane, in alcuni casi inconsapevolmente o senza segnali di avvertimento. I pazienti devono essere informati di questo e consigliati di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari durante il trattamento col ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. E' opportuno considerare una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

Disturbi psichiatrici o psicotici

Pazienti affetti da disturbi psichiatrici o psicotici maggiori, o con anamnesi positiva per tali disturbi, non devono essere trattati con agonisti della dopamina a meno che il potenziale benefico sia superiore al rischio.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Ropinirolo Mylan. Una riduzione della dose/ sospensione graduale fino ad interruzione devono essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Ipotensione

A causa del rischio di ipotensione, nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica), si raccomanda il controllo della pressione arteriosa, in modo particolare all'inizio del trattamento.

Sindrome neurolettica maligna

In seguito a brusca interruzione della terapia dopaminergica sono stati segnalati sintomi che suggeriscono una sindrome neurolettica maligna. Pertanto si raccomanda una riduzione graduale della terapia (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (*Dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS*)

È stata segnalata DAWS con agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo (vedere paragrafo 4.8).

Per sospendere il trattamento in pazienti con malattia di Parkinson, ropinirolo deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono alte dosi giornaliere e/o alte dosi cumulative di agonisti dopaminergici possono essere a maggior rischio di sviluppare DAWS. I sintomi da astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa.

Prima della riduzione della sospensione di ropinirolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi da astinenza. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio durante la riduzione e la sospensione. Nel caso di sintomi da astinenza gravi e / o persistenti, può essere presa in considerazione la ri-somministrazione temporanea di ropinirolo alla minima dose efficace.

Allucinazioni

Le allucinazioni sono un effetto indesiderato noto del trattamento con agonisti dopaminergici e levodopa. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni.

Rilascio incompleto

Ropinirolo Mylan compresse a rilascio prolungato è formulato in modo da rilasciare il medicinale nel corso di un periodo di 24 ore. Se si verifica un rapido transito intestinale, può esserci il rischio di un incompleto rilascio del medicinale e residui del medicinale possono passare nelle feci.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio- galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi sono interazioni farmacocinetiche tra il ropinirolo e la levodopa o il domperidone, tali da richiedere un aggiustamento della posologia dell'uno o l'altro dei farmaci.

I neurolettici e gli altri antagonisti della dopamina attivi centralmente, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia di ropinirolo e pertanto si deve evitare l'uso concomitante di questi medicinali.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con alte dosi di estrogeni. Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS) il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia può essere necessario un aggiustamento della dose del ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se la TOS viene iniziata o interrotta durante il trattamento con il ropinirolo.

Il ropinirolo viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450, isoenzima CYP1A2. Uno studio farmacocinetico (con ropinirolo compresse a rilascio immediato alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) in pazienti affetti da morbo di Parkinson ha evidenziato che la ciprofloxacina aumenta la C_{max} e l'AUC del ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con il ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della posologia del ropinirolo quando farmaci noti come inibitori di CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, vengono introdotti o sospesi.

Uno studio di interazione farmacocinetica in pazienti affetti da morbo di Parkinson tra il ropinirolo (con ropinirolo compresse rivestite con film “a rilascio immediato” alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e la teofillina, un substrato di CYP1A2, non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica del ropinirolo o della teofillina.

E' noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto se i pazienti smettono di o iniziano a fumare durante il trattamento con ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della dose.

Sono stati riportati casi di rapporto INR instabile nei pazienti che ricevevano antagonisti della vitamina K e ropinirolo in associazione. Per questi pazienti deve essere garantito un maggior controllo clinico e biologico del rapporto (INR).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del ropinirolo in donne in gravidanza. Le concentrazioni di ropinirolo possono aumentare gradualmente durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il potenziale rischio per l'uomo, si raccomanda che il ropinirolo non venga utilizzato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la paziente sia superiore al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

È stato evidenziato trasferimento di materiale correlato a ropinirolo nel latte di ratti femmina che allattano. Non è noto se ropinirolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non possono essere esclusi rischi per il lattante. Il ropinirolo non deve essere utilizzato nelle madri che allattano al seno in quanto può inibire la lattazione.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di ropinirolo sulla fertilità umana. In studi sulla fertilità femminile nei ratti, sono stati osservati effetti sull'impianto ma non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano allucinazioni, sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una mancanza di attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o morte (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono elencati di seguito suddivisi per sistema, organo, classe e frequenza. Viene specificato se gli effetti indesiderati sono stati riportati negli studi clinici in monoterapia o in terapia aggiuntiva a levodopa.

Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base ai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate o negli studi clinici sul morbo di Parkinson effettuati con le compresse di ropinirolo a rilascio prolungato e con quelle rivestite con film (a rilascio immediato) a dosi fino a 24 mg al giorno, o nelle segnalazioni post-marketing.

	In monoterapia	In terapia aggiuntiva
Disturbi del sistema immunitario		

	In monoterapia	In terapia aggiuntiva
Non nota	Reazioni di ipersensibilità (inclusa orticaria, angioedema, eruzione cutanea, prurito)	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Comune	Allucinazioni	Stato confusionale
Non comune	Reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni) compresi delirio, delusione, paranoia.	
Non nota	Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina incluso ropinirolo possono verificarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata (vedere paragrafo 4.4 .	
	Comportamento aggressivo*	
	Sindrome da disregolazione dopaminergica	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Molto comune	Sonnolenza Sincope	Sonnolenza** Discinesia***
Comune	Capogiri (incluse vertigini), episodi di sonno a insorgenza improvvisa	
Non comune	Eccessiva sonnolenza diurna	
<i>Patologie vascolari</i>		
Comune		Ipotensione posturale, ipotensione
Non comune	Ipotensione posturale, ipotensione	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	Nausea****
Comune	Stipsi, pirosi gastrica	
	Vomito, dolore addominale	
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Non nota	Reazioni epatiche, principalmente aumento dei livelli degli enzimi epatici	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Comune	Edema periferico Edema delle gambe	
Non nota	Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (inclusi apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore)*****	

* Il comportamento aggressivo e stato associato a reazioni psicotiche così come a sintomi compulsivi

- ** La sonnolenza è stata riportata come molto comune negli studi clinici con la forma a rilascio immediato in terapia aggiuntiva e come comune negli studi clinici con la forma a rilascio prolungato in terapia aggiuntiva
- *** Nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata, può verificarsi discinesia durante la titolazione iniziale del ropinirolo. È stato dimostrato negli studi clinici che una riduzione della dose della levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.2)
- **** La nausea è stata riportata come molto comune negli studi clinici con la forma a rilascio immediato in terapia aggiuntiva e come comune negli studi clinici con la forma a rilascio prolungato in terapia aggiuntiva.
- ***** A seguito di riduzione o sospensione degli agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo, si possono verificare effetti avversi non motori (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio col ropinirolo sono correlati alla sua attività dopaminergica. Tali sintomi possono essere alleviati da un appropriato trattamento con antagonisti della dopamina quali neurolettici o metoclopramide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti dopaminergici, agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC04.

Meccanismo d'azione

Il ropinirolo è un agonista non-ergolinico dei recettori D2/D3 della dopamina, che stimola i recettori dopaminergici dello striato.

Il ropinirolo allevia la carenza di dopamina che caratterizza il morbo di Parkinson, attraverso la stimolazione dei recettori dopaminergici dello striato.

Il ropinirolo inibisce la secrezione di prolattina a livello di ipotalamo e ipofisi.

Efficacia clinica e sicurezza

Uno studio clinico in monoterapia, di 36 settimane, in doppio cieco, con tre periodi di cross-over, condotto in 161 pazienti con morbo di Parkinson in fase precoce ha dimostrato la non inferiorità di ropinirolo compresse a rilascio prolungato rispetto a ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) nell'endpoint primario, ovvero la differenza tra i trattamenti in base alla modifica del valore basale nel punteggio motorio della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (è stato definito un margine di non inferiorità di

3 punti nel punteggio motorio della UPDRS). La differenza media aggiustata, tra ropinirolo compresse a rilascio prolungato e ropinirolo compresse a rilascio immediato, all'endpoint dello studio è stata pari a -0,7 punti (95% IC: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

A seguito del passaggio diretto a una dose simile della formulazione alternativa in compresse, non vi è stata differenza nel profilo degli eventi avversi e meno del 3% dei pazienti ha richiesto un aggiustamento della dose (tutti gli aggiustamenti posologici consistevano in aumenti di un livello di dose. Nessun paziente ha richiesto una riduzione della dose).

Uno studio di 24 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, con Ropinirolo compresse a rilascio prolungato in pazienti con morbo di Parkinson non controllati in modo ottimale da levodopa, ha dimostrato una superiorità clinicamente rilevante e statisticamente significativa rispetto a placebo nell'endpoint primario, ovvero modifica dal valore basale nel tempo di veglia diurna "off" (differenza media aggiustata nel trattamento -1,7 ore (95% IC: [-2,34; -1,09], p<0,0001). Ciò è stato supportato dai parametri secondari di efficacia nella modifica dal valore basale nel tempo totale di veglia diurna "on" (+1,7 ore (95% IC: [1,06; 2,33], p<0,0001) e nel tempo totale di veglia diurna "on" senza problemi di discinesie (+1,5 ore (95% IC: [0,85; 2,13], p<0,0001). È importante notare che non vi sono stati segnali di un aumento del valore basale nel tempo veglia diurna "on" con problemi di discinesia, sia dai dati raccolti nelle schede diario sia dai valori di UPDRS.

Studio dell'effetto del ropinirolo sulla ripolarizzazione cardiaca

In uno studio QT condotto su volontari uomini e donne sani a cui erano stati somministrate dosi da 0,5, 1, 2 e 4 mg di compresse di ropinirolo a rilascio immediato una volta al giorno, è stato dimostrato un prolungamento massimo dell'intervallo QT pari ad una dose 1 mg di 3,46 millisecondi (calcolo del punto) se paragonato a placebo. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per tutti i cambiamenti medi massimi è stato < ai 7,5 millisecondi. L'effetto di ropinirolo a dosi superiori non è stato valutato sistematicamente.

I dati clinici disponibili in base ad uno studio QT non indicano un rischio di prolungamento dell'intervallo a dosi di ropinirolo fino a 4 mg/al giorno. Un rischio di prolungamento dell'intervallo QT non può essere escluso in quanto uno studio QT a dosi fino a 24 mg/al giorno non è ancora stato condotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità del ropinirolo è di circa il 50% (36-57%). A seguito di somministrazione orale di compresse a rilascio prolungato di ropinirolo, le concentrazioni plasmatiche aumentano lentamente, con un tempo mediano alla C_{max} raggiunto generalmente tra 6 e 10 ore.

A seguito della somministrazione allo stato stazionario di ropinirolo compresse a rilascio prolungato (12 mg una volta al giorno), a 25 pazienti con morbo di Parkinson, un pasto ad elevato contenuto di grassi ha aumentato l'esposizione sistemica al ropinirolo, come dimostrato da un aumento medio del 20% nella AUC e un aumento medio del 44% nella C_{max}. T_{max} è stato ritardato di 3 ore. Tuttavia, queste variazioni non hanno importanza dal punto di vista clinico (es. aumento dell'incidenza degli eventi indesiderati).

L'esposizione sistemica al ropinirolo risulta paragonabile per il ropinirolo compresse a rilascio prolungato e per il ropinirolo compresse a rilascio immediato sulla base della stessa posologia

giornaliera.

Distribuzione

Il legame di ropinirolo alle proteine plasmatiche è basso (10–40%). Grazie alla sua elevata lipofilia, ropinirolo è caratterizzato da un ampio volume di distribuzione (circa 7 L/kg).

Biotrasformazione

Il ropinirolo è prevalentemente eliminato tramite il metabolismo mediato dal CYP1A2 e i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle urine. Il metabolita principale è almeno 100 volte meno potente del ropinirolo nei modelli animali di attività dopaminergica.

Eliminazione

Il ropinirolo viene eliminato dalla circolazione sistemica con un'emivita media di eliminazione di circa 6 ore. L'aumento della esposizione sistemica (C_{max} e AUC) al ropinirolo risulta all'incirca proporzionale nell'ambito del range posologico terapeutico. Nessun cambiamento nella clearance orale del ropinirolo è stato osservato a seguito di somministrazione orale singola e ripetuta. È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici. A seguito della somministrazione allo stato stazionario di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la variabilità interindividuale per la C_{max} è risultata compresa tra 30% e 55% e, per l'AUC, tra 40% e 70%.

Danno renale

Non sono state osservate modifiche della farmacocinetica di ropinirolo nei pazienti con malattia di Parkinson con danno renale da lieve a moderato.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti regolarmente a emodialisi, la clearance orale di ropinirolo dopo somministrazione orale si riduce del 30% circa. Anche la clearance dei metaboliti SKF-104557 e SKF-89124 si riduce rispettivamente di circa l'80% e il 60%. Pertanto in questi pazienti con malattia di Parkinson la dose massima raccomandata è limitata a 18 mg al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza

Si prevede che i cambiamenti fisiologici in gravidanza (inclusa la riduzione dell'attività CYP1A2) portino gradualmente ad un aumento dell'esposizione sistemica materna a ropinirolo (vedere paragrafo 4.6).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

In studi di fertilità su ratti femmina, sono stati osservati effetti sull'impianto dovuti alla diminuzione della prolattina per effetto del ropinirolo. Si deve tener conto che nella specie umana la prolattina non è essenziale per l'impianto.

La somministrazione del ropinirolo a ratte gravide, a dosi tossiche per le madri, ha evidenziato riduzione del peso corporeo dei feti alla dose di 60 mg/kg/die (AUC media nei ratti di circa due volte l'AUC più alta alla dose raccomandata massima nell'uomo (Maximum Recommended Human Dose – MHRD)), aumento della mortalità fetale a 90 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC più alta alla MRHD) e malformazioni digitali a 150 mg/kg/die (circa 5 volte l'AUC più alta alla MRHD). Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto al dosaggio di 120 mg/kg/die (circa 4 volte l'AUC più alta alla MRHD) e, nel coniglio, non vi sono stati elementi indicativi di effetti durante l'organogenesi quando somministrato da solo a un dosaggio di 20 mg/kg (9,5 volte la C_{max} umana media alla MRHD). Tuttavia, la

somministrazione a conigli di ropinirolo a 10 mg/kg (4,8 volte la C_{max} umana media alla MRHD) in associazione con L-dopa orale ha prodotto una maggior incidenza e gravità di malformazioni digitali rispetto a L-dopa da solo.

Tossicologia

Il profilo tossicologico è determinato principalmente dall'attività farmacologica del ropinirolo: modificazioni del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, ptosi ed eccessiva salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione della retina nel corso di uno studio a lungo termine al dosaggio più elevato (50 mg/kg/die), probabilmente associata ad un aumento di esposizione alla luce.

Genotossicità

Non sono stati osservati fenomeni di genotossicità negli usuali studi in vitro e in vivo.

Cancerogenesi

Dai due anni di studi condotti sul topo e sul ratto con dosi fino a 50 mg/kg/die, non è stata osservata alcuna manifestazione di cancerogenesi nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlabili al trattamento con il ropinirolo, sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e gli adenomi testicolari, riconducibili all'effetto ipoprolattinemico indotto dal ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio per quanto riguarda l'impiego clinico del ropinirolo.

Sicurezza farmacologica

Studi in vitro hanno dimostrato che ropinirolo inibisce le correnti mediate da hERG. L'IC₅₀ è 5 volte superiore alle concentrazioni plasmatiche massime attese nei pazienti trattati alla dose più alta raccomandata (24 mg/die), vedere paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
Croscarmellosio sodico
Maltodestrina
Lattosio monoidrato
Olio di ricino idrogenato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato.

Miscela di pigmenti

Ropinirolo Mylan 2 mg compresse a rilascio prolungato

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Lattosio monoidrato.

Ropinirolo Mylan 4 mg e 8 mg compresse a rilascio prolungato

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)

Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 21, 28, 30, 42, 84 e 90 compresse a rilascio prolungato in blister (alluminio/alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045167018 - "2 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

045167020 - "2 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

045167032 - "2 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

045167044 - "2 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 42 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

045167057 - "2 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

045167069 - "2 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

045167071 - "2 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

045167083 - "4 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167095 - "4 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167107 - "4 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167119 - "4 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 42 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167121 - "4 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167133 - "4 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167145 - "4 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167158 - "8 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167160 - "8 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167172 - "8 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167184 - "8 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 42 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167196 - "8 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167208 - "8 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
045167210 - "8 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO